

4-32859.

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 285/04

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 271/02

A 61 K 31/54

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 25 285 A 1

①1

# Offenlegungsschrift 26 25 285

①2

Aktenzeichen:

P 26 25 285.7

①2

Anmeldetag:

4. 6. 76

①3

Offenlegungstag:

23. 12. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

5. 6. 75 Großbritannien 24224-75

⑤4

Bezeichnung:

Heteroarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

⑦1

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

⑦4

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

⑦2

Erfinder:

Ross, William James, Lightwater, Surrey;  
Verge, John Pomfret, Middle Assendon, Henley-on-Thames, Oxon;  
Williamson, William Robert Nigel, Farnham Common, Slough,  
Buckinghamshire (Großbritannien)

DT 26 25 285 A 1

50 349 - Dr.T

Anmelder: LILLY INDUSTRIES LIMITED  
Henrietta House, Henrietta Place  
London W.1, England

Heteroarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

---

Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen, insbesondere neue 5-gliedrige Heteroarylderivate, die durch eine Acylaminogruppe substituiert sind, die sich für die Chemotherapie von akuten Hypersensibilitätszuständen und/oder als Zwischenprodukte für die Herstellung solcher aktiver Verbindungen eignen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser aktiven Verbindungen und pharmakologisch aktive Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, die für die Behandlung von Tieren und Menschen verwendet werden können, bei der eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung(en) oder diese enthaltenden pharmazeutischen Mittel verabreicht wird.

Ähnliche Verbindungen sind beispielsweise bereits in "Bull. Soc. Chim.", 1219 (1967), in der belgischen Patentschrift 736 854 und in der britischen Patentschrift 1 333 495 beschrieben. Die darin beschriebenen Verbindungen unterscheiden sich jedoch von den erfindungsgemäßen Verbindungen in bezug auf ihre Brauchbarkeit grundlegend oder es handelt sich dabei um Publikationen von nur akademischem Interesse, in denen keine irgendwie geartete Brauchbarkeit angegeben ist.

Bei den erfindungsgemäßen neuen Verbindungen, die für die Chemotherapie von akuten Hypersensibilitätszuständen (Überempfindlichkeitszuständen) geeignet sind, handelt es sich um neue Heteroarylderivate der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar einen 5-gliedrigen Heteroarylkern bzw. -ring, der als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei der Heteroarylkern bzw. -ring gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituiert ist und wobei die Acylaminogruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylringes gebunden ist,

R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>2-6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls

substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl und

$R^2$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl

oder  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

- a) wenn Ar 1,3,4-Thiadiazolyl bedeutet,  $R^1$   $C_{1-3}$ -Alkyl und  $R^2$   $C_{1-7}$ -Alkyl,  $C_{1-7}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-3}$ -Alkenyl oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl darstellen, die 1,3,4-Thiadiazolyl-Gruppe nicht unsubstituiert oder durch  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
- b) wenn Ar durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^2$  Trichlormethyl bedeuten,  $R^1$  nicht  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl sein kann,
- c) wenn Ar durch Methyl substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^1$  p-Bromphenyl bedeuten,  $R^2$  nicht Methyl sein kann, und
- d) wenn Ar durch Phenyl substituiertes 1,2,4-Oxadiazolyl bedeutet,  $R^1$  nicht Methyl oder Benzyl sein kann, wenn  $R^2$  Methyl darstellt.

Der Substituent, der gegebenenfalls an dem Heteroaryl-kern bzw. -ring vorhanden sein kann, wird vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl und Phenyl. Bevorzugte Substituenten  $R^1$  sind  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl und Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituiert sind. Bevorzugte Substituenten  $R^2$  sind  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Benzyl und Phenyl, die gegebenen-

falls durch Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituiert sind.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{1-6}$ -Alkyl" ist eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Amyl, s-Amyl, n-Hexyl, 2-Äthylbutyl oder 4-Methylamyl, zu verstehen. In entsprechender Weise ist unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{1-4}$ -Alkyl" eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl, t-Butyl, zu verstehen. Unter den hier verwendeten Ausdrücken " $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl" und " $C_{3-6}$ -Acyloxyalkyl" sind die oben genannten  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Hydroxygruppe bzw. eine Acyloxygruppe substituiert sind. Unter den hier verwendeten Ausdrücken " $C_{2-6}$ -Alkoxyalkyl" und " $C_{1-6}$ -Halogenalkyl" sind die oben genannten  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Alkoxygruppe oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, wie z.B. Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Äthoxybutyl, Dibrommethyl, Trifluormethyl, 1-Chloräthyl, 1,1-Dichloräthyl, 1-Jodbutyl oder Pentafluoräthyl.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{2-6}$ -Alkinyl" ist eine alicyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, die eine  $-C\equiv C-$ Gruppe enthält. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die  $-C\equiv C-$ Gruppe nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom der Acylaminogruppe sein kann.

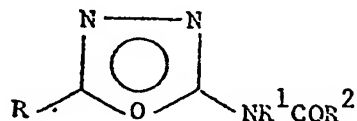
Unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{3-10}$ -Cycloalkyl" ist ein gesättigter Ring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen in dem Ring, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,

Cyclooctyl oder Adamantyl, zu verstehen. Unter dem Ausdruck " $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl" sind die oben genannten gesättigten Ringe zu verstehen, die an eine  $C_{1-6}$ -Alkylenbrücke gebunden sind.

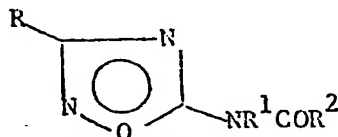
Unter dem hier verwendeten Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl" ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die unsubstituiert ist oder durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, welche die pharmakologische Wirksamkeit (Aktivität) der Verbindungen der Formel I nicht wesentlich ändern, wie z.B. Halogen-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppen. Unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{2-6}$ -Carboxyalkyl" ist eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe zu verstehen, die durch eine Carbonsäuregruppe (Carboxylgruppe) substituiert ist. Beispiele für solche Gruppen sind Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

Es ist für den Fachmann selbstverständlich, daß die 5-gliedrigen Heteroarylkerne bzw. -ringe, die als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthalten, die 1,2,4- und 1,3,4-Oxadiazolyl-Ringsysteme und die 1,2,4- und 1,3,4-Thiadiazolyl-Ringsysteme umfassen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit diesen Heteroarylkernen bzw. -ringen können durch die folgenden Strukturformeln dargestellt werden:

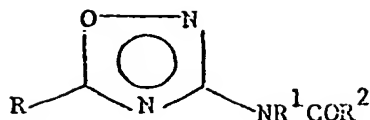
(II)



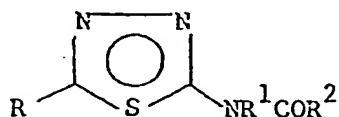
(III)



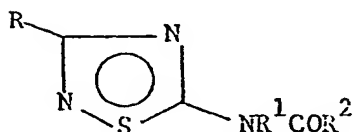
(IV)



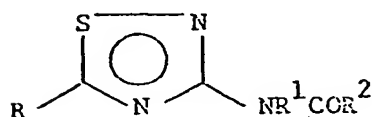
(V)



(VI)



(VII)



worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und R Wasserstoff oder den gegebenenfalls an dem Heteroaryl-kern bzw. -ring vorhandenen Substituenten bedeutet.

Besonders vorteilhafte Verbindungen der Formeln I bis VII sind solche, in denen die Heteroarylgruppe durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, insbesondere Methyl, substituiert ist,  $R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl, insbesondere  $C_{4-6}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl oder Benzyl und  $R^2$   $C_{3-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) ein Alkylderivat der allgemeinen Formel acyliert

(VIII)



worin Ar und  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

b) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



worin Ar 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl oder 1,3,4-Oxadiazolyl bedeutet und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie Trichlormethyl, Tribrommethyl, Brom oder Chlor, bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Salz der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente bedeutet und  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert



worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und Z  $-CO(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCOQ'$  oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 5, Q eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie Halogen, Q' eine Gruppe, welche die benachbarte Carbonylgruppe für einen nukleophilen Angriff aktiviert, wie Halogen, vorzugsweise



Chlor, oder  $-OR^8$  darstellen, worin  $R^8$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  und  $R^2$  einen Lactamring mit 5 bis 7 Atomen bilden.

Die Acylierung der Verbindung der Formel VIII kann mit einem Säurehalogenid der Formel  $R^2CO-X$ , worin X Chlor oder Brom bedeutet und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, in Gegenwart eines Protonenakzeptors, wie Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, durchgeführt werden. Die Acylierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß man das Alkylderivat mit einem geeigneten Säureanhydrid der Formel  $(R^2CO)_2O$  in einem inerten Lösungsmittel erhitzt. Es ist für den Fachmann ohne weiteres verständlich, daß auch die verschiedensten anderen Acylierungsbedingungen angewendet werden können (vgl. z.B. A.J. Beckwith, "The Chemistry of Amides", 1971, Buehler und Pearson, "Survey of Organic Synthesis", 1970, Sandler und Karo, "Organic Functional Group Preparations", 1968, Fieser und Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1968, und dgl.).

Verbindungen der Formel IX können dadurch alkyliert werden, daß man das Amid in einem geeigneten inerten, wasserfreien, polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, löst, mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, ein Alkalimetallsalz davon herstellt und dann das Salz mit einem Alkylierungsmittel der Formel  $R^1X^1$  behandelt, worin  $X^1$  ein reaktionsfähiges Atom, wie z.B. ein Halogenatom, oder eine reaktionsfähige Gruppe, wie z.B. eine Alkylsulfatgruppe, bedeutet. Es können auch andere Alkylierungsmittel und Alkylierungsreaktionsbedingungen

als die oben erwähnten angewendet werden, wobei deren Art für den Fachmann auf diesem Gebiet ohne weiteres ersichtlich ist.

Die Verbindung der Formel XI kann dadurch hergestellt werden, daß man ein Amid der Formel  $\text{HNR}^1\text{COR}^2$  mit Butyllithium in einer Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff, in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Gegenwart eines Chelatbildners, wie Tetramethyläthylendiamin oder Diazabicyclooctan, umsetzt. Die Herstellung des Salzes erfolgt vorzugsweise bei tiefen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen unterhalb  $-10^\circ\text{C}$ .

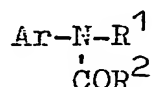
Die Reaktion (c) kann in der Weise bewirkt werden, daß man die Verbindungen der Formeln X und XI in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie Kupfer oder eines Salzes davon, miteinander umsetzt.

Die Cyclisierung des Derivats der Formel XII kann unter basischen Bedingungen in Gegenwart einer nicht-nukleophilen Base bewirkt werden. Bei der Reaktion des Cyclopropylcarbonylderivats erhält man das Lactam der Formel I, das 5 Atome im Ring enthält.

Die Derivate der Formeln VIII und IX können von den entsprechenden Aminen der Formel  $\text{ArNH}_2$  unter Anwendung von üblichen Alkylierungs- oder Acylierungsverfahren abgeleitet werden. Das  $\omega$ -Halogenacylaminoderivat der Formel XII kann hergestellt werden durch Umsetzung des Amins der Formel  $\text{ArNH}_2$  mit einem geeigneten  $\omega$ -Halogenacylhalogenid. Bei den Aminen der Formel  $\text{ArNH}_2$  handelt es sich entweder um bekannte Verbindungen oder um Verbindungen, die durch Modifizierung bekannter Syntheseverfahren hergestellt werden können.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bilden die Zwischenprodukte der oben angegebenen allgemeinen Formel IX, worin Ar und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch mit der Maßgabe, daß (a) Ar nicht unsubstituiertes oder durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiertes 1,2,4-Thiadiazolyl und R<sup>2</sup> nicht C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl bedeuten, und  
b) Ar nicht durch Phenyl substituiertes 1,2,4-Oxadiazolyl und R<sup>2</sup> nicht C<sub>1-8</sub>-Alkyl bedeuten; dabei handelt es sich um neue Verbindungen. Gegenstand der Erfindung ist ferner ein pharmazeutisches Mittel, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es als Wirkstoff mindestens ein Heteroaryl-derivat der allgemeinen Formel

(XIII)



worin bedeuten:

Ar einen 5-gliedrigen Heteroarylkern bzw. -ring, der als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei der Heteroarylkern bzw. -ring gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituiert ist und wobei die Acylamino-gruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylkerns bzw. -ringes gebunden ist,

R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>2-6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls

substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl und

$R^2$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl,

oder  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bedeuten,

gegebenenfalls in Kombination mit einem dafür geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoff enthält.

Bevorzugte pharmazeutische Mittel enthalten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der Formeln I und XIII eignen sich für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von akuten Hypersensibilitätserkrankungen (Überempfindlichkeitserkrankungen) einschließlich Asthma und zur Linderung des Status asthmaticus. Die Verbindungen weisen eine geringe Toxizität auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutischen Mittel (Zubereitungen) können auf oralem und rektalem Wege, topisch, parenteral, z.B. durch Injektion und durch kontinuierliche oder diskontinuierliche intraarterielle Infusion, beispielsweise in Form von Tabletten, Pastillen, Sublingualtabletten, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben, z.B. solchen, die 1 bis 10 Gew.-% des Wirkstoffes (der aktiven Verbindung) in einer geeigneten Unterlage enthalten, weichen und harten

Gelatinekapseln, Suppositorien, Injektionslösungen und -suspensionen in physiologisch verträglichen Medien und in Form von steril verpackten Pulvern, die an einem Trägermaterial adsorbiert sind zur Herstellung von Injektionslösungen, verabreicht werden. Für diesen Zweck liegen die pharmazeutischen Mittel zweckmäßig in einer Dosierungseinheitsform vor, wobei vorzugsweise jede Dosierungseinheit 5 bis 500 mg (5,0 bis 50 mg im Falle der parenteralen Verabreichung, 5,0 bis 50 mg im Falle der Inhalation und 25 bis 500 mg im Falle der oralen oder rektalen Verabreichung) einer Verbindung der Formel I oder XIII enthält. Es können Dosen von 0,5 bis 300 mg pro kg pro Tag, vorzugsweise von 0,5 bis 20 mg pro kg des Wirkstoffes (der aktiven Komponente) verabreicht werden, obgleich es natürlich selbstverständlich ist, daß die jeweils verabreichte Menge der Verbindung(en) der Formel I oder XIII von einem Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände einschließlich des Zustandes des zu behandelnden Patienten, der Wahl der verabreichten Verbindung und der Wahl des Verabreichungsweges festgelegt wird, und daß deshalb die vorliegende Erfindung keineswegs auf den vorstehend angegebenen bevorzugten Dosierungsbereich beschränkt ist.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "Dosierungseinheitsform" ist eine physikalisch diskrete Einheit zu verstehen, die eine Einzelmengende des Wirkstoffes (der aktiven Komponente), im allgemeinen in Mischung mit einem dafür geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder anderweitig in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger, enthält, wobei die Menge des Wirkstoffes (der aktiven Komponente) so groß ist, daß für eine einzige therapeutische Verabreichung normalerweise eine oder mehrere Einheiten erforderlich sind, oder daß im Falle von unter-

teilbaren Einheiten, wie z.B. portionierten Tabletten, mindestens ein Bruchteil, wie z.B. die Hälfte oder  $1/4$ , einer unterteilbaren Einheit für eine einzige therapeutische Verabreichung erforderlich ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel (Präparate) bestehen normalerweise aus mindestens einer Verbindung der Formel I oder XIII, die gegebenenfalls mit einem Träger gemischt oder durch einen Träger verdünnt oder in einem verdaubaren Träger in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Kachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters oder in einem entfernbaren Behälter, wie z.B. einer Ampulle, eingeschlossen oder eingekapselt ist. Bei dem Träger oder Verdünnungsmittel kann es sich um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material handeln, das als Träger, Hilfsstoff oder Medium für die therapeutisch wirksame Substanz dient.

Beispiele für Verdünnungsmittel oder Träger, die in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mitteln verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, abgerauchtes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidin, Ketostearylalkohol, Stärke, modifizierte Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakao-butter, Äthoxylierte Ester, Theobromaöl, Arachisöl, Alginate, Tragant, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthyllactat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantriöleat, Sorbitansesquiöleat und Oleylalkohol, sowie Treibmittel, wie Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan. Im Falle von Tabletten kann ein Gleitmittel

eingearbeitet werden, um das Kleben und Haften der pulverförmigen Komponenten an den Prägeformen und an dem Prägestempel der Tablettenherstellungsvorrichtung zu verhindern. Für diesen Zweck kann z.B. Aluminium-, Magnesium- oder Calciumstearat, Talk oder Mineralöl verwendet werden.

Bevorzugte Formen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel sind Kapseln, Tabletten, Suppositorien, Aerosole, injizierbare Lösungen, Cremes und Salben.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1N-Methyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid

6 g (0,046 Mol) 2-(N-Methylamino)-5-methyl-1,3,4-thiadiazol in 190 ml Pyridin wurden 6 Stunden lang mit 9,7 g (0,069 Mol) Benzoylchlorid unter Rückfluß erhitzt und danach wurde das Pyridin unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, mit einer Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhielt, die aus Äthanol umkristallisiert wurde.

Beispiel 2N-2-Propenyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt aus 2-[N-(2-Propenyl)amino]-5-methyl-1,3,4-thiadiazol, das durch Cyclisieren von 4-(2-Propenyl)thiosemicarbazid hergestellt worden war.

Beispiel 3N-Phenylmethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benz-  
olacetamid(a) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzylamin

23 g (0,2 Mol) 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol



und 29,6 ml (0,3 Mol) Benzaldehyd wurden 1 1/2 Stunden lang in 200 ml Äthanol gemeinsam unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten wurden 11,35 g (0,3 Mol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, mit weiteren 5 g Natriumborhydrid behandelt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wurde abgedampft, der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei ein Öl zurückblieb, das fest wurde. Dieser Feststoff wurde mit Äther verrieben, filtriert, mit Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) gewaschen und erneut mit Äther verrieben und filtriert, wobei man 30,95 g N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-benzylamin erhielt, nach der Umkristallisation aus Äther einen Schmelzpunkt von 140°C aufwies.

(b) N-Phenylmethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzolacetamid-----

15 g (0,073 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-benzylamin in 200 ml Pyridin wurden 6 Stunden lang mit Phenylacetylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 128°C.

Beispiele 4 bis 6

Nach Verfahren, die dem in Beispiel 3 beschriebenen

Verfahren ähnelten, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-(p-Chlorbenzyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-benzamid

N-o-(Chlorphenylmethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzolacetamid

N-(p-Methylbenzyl)-N-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopentan-carboxamid.

#### Beispiel 7

N-Hexyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzolacetamid

(a) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hexanamid

23 g (0,2 Mol) 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol in 100 ml Toluol wurden mit 50 ml n-Hexansäureanhydrid behandelt und die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt kristallisierte beim Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht aus. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man 20,68 g N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hexanamid, F. 203°C, erhielt.

(b) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hexylamin

16 g (0,075 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hexanamid wurden portionsweise zu 120 ml gerührtem Tetrahydrofuran (THF), das 2,9 g (0,076 Mol) Lithiumaluminiumhydrid enthielt, bei einer Temperatur unterhalb 15°C zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung

wurde in Eis gekühlt und mit 2,9 ml Wasser in 29 ml THF, danach mit 2,9 ml einer 2n Natriumhydroxidlösung und 5,8 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde dann mit "Supercel" behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhielt, die aus 50%igem wässrigem Methanol umkristallisiert wurde (9,5 g), F. 101 bis 105°C.

(c) N-Hexyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzol-  
acetamid-----

5,98 g (0,03 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-hexylamin in 60 ml Toluol wurden zusammen mit 4,59 ml Triäthylamin und 4,64 g (0,03 Mol) Phenylacetylchlorid gerührt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Es wurden weitere 4,6 ml Triäthylamin und 4 ml Phenylacetylchlorid zugegeben und das Kochen unter Rückfluß wurde weitere 24 Stunden lang fortgesetzt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft, mit Wasser behandelt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde mit einer 2n Natriumhydroxidlösung und mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man 8,03 g der Titelverbindung in Form eines Öls erhielt, Kp. 190°C/0,1 mm. Dieses wurde aus Äthanol umkristallisiert und man erhielt die Titelverbindung in Form eines Feststoffes, F. 90°C.

Beispiel 8

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methylpropanamid

15 g (0,13 Mol) 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol wurden mit 70 ml Isobuttersäureanhydrid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 1 1/2 Stunden lang

gerührt und in einem Ölbad auf 180 bis 200°C unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Anhydrid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der feste Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methylpropanamid in Form von goldenen Nadeln erhielt.

#### Beispiele 9 und 10

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butanamid

F. 231 bis 233°C, cremefarbener kristalliner Feststoff

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)heptanamid

cremefarbener kristalliner Feststoff.

#### Beispiel 11

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butylamin

1,85 g (0,01 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-butanamid wurden in kleinen Portionen zu einer gerührten Suspension von 0,38 g (0,01 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 25 ml trockenem THF bei 0 bis 5°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Zu der gekühlten Lösung wurde dann eine Lösung von 0,38 ml Wasser in 3,8 ml THF, danach 0,38 ml einer 2n Natriumhydroxidlösung und schließlich 0,76 ml Wasser zugetropft und 1/2 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde durch ein Supercel-Polster filtriert und die

Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man einen Feststoff erhielt, der aus wässrigem Äthanol umkristallisiert wurde, wobei N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butylamin in Form eines blaß-gelben kristallinen Feststoffes, F. 100 bis 102°C, erhalten wurde.

#### Beispiel 12

Auf entsprechende Weise wurde hergestellt:  
N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)heptylamin.

#### Beispiel 13

N-Butyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-  
propanamid

3 g (0,0175 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-butylamin und 15 ml Isobuttersäureanhydrid wurden 1 1/2 Stunden lang auf einem Wasserdampfbad langsam erhitzt. Das überschüssige Isobuttersäureanhydrid wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde bei einem Druck von 0,3 mm destilliert, wobei man 3,6 g (55 %) eines Öls erhielt, Kp. 132°C, welches beim Abkühlen die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes, F. 54 bis 57°C, ergab.

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf entsprechende Weise hergestellt.

#### Beispiele 14 und 15

N-Hexyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-

propanamid

Dabei handelte es sich um ein farbloses Öl mit einem Siedepunkt von 152 bis 154°C bei 0,5 mm,  $\eta_{21} = 1,5108$ ; die NMR-, IR- und UV-Spektren bestätigten die Struktur.

Analyse für  $C_{13}H_{23}N_3OS$ :

ber.: C 57,99 H 8,55 N 15,61  
gef.: 57,81 8,67 15,76 %.

N-Heptyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-propanamid

Beispiel 16

N-Butyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropan-carboxamid

1,7 g (0,01 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-butylamin in 20 ml Benzol wurden mit 1,53 ml Triäthylamin und 1,15 g Cyclopropancarbonsäurechlorid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde mit Äther behandelt und filtriert. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt, filtriert und eingedampft und der Rückstand wurde aus Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) umkristallisiert, wobei man N-Butyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropan-carboxamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffes, F. 82 bis 84°C, erhielt.

Beispiel 17

Die nachfolgend angegebene Verbindung wurde auf entsprechende Weise hergestellt:

N-Butyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopentan-carboxamid

Dabei handelte es sich um ein farbloses Öl mit einem Siedepunkt von 162 bis 164°C bei 0,4 mm; die NMR-, IR- und UV-Spektren bestätigten die Struktur.

Analyse für  $C_{13}H_{21}N_3OS$ :

ber.: C 58,4 H 7,9 N 15,7

gef.: 58,5 7,6 15,9 %.

Beispiel 18

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-methyläthylamin

23 g (0,2 Mol) 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol in 700 ml IPA und 100 ml Aceton wurden mit 20 g Natriumborhydrid unter Rühren und Kühlen in Portionen behandelt. Die Reaktionsmischung wurde dann 3 1/2 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde anschließend in 3 l Wasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man die Titelverbindung in Form eines cremefarbenen Feststoffes, F. 145°C, erhielt.

Beispiel 19

N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexylamin

Dabei handelte es sich um einen kristallinen weißen Feststoff, F. 192 bis 194°C (aus Äthylacetat), der

nach dem in Beispiel 18 angegebenen Verfahren hergestellt wurde.

#### Beispiel 20

N-(1-Methyläthyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-benzamid

5 g (0,032 Mol) N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-methyläthylamin in 100 ml Pyridin wurden mit 4,1 ml Benzoylchlorid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 1/2 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Wasser behandelt und dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde aus Äther/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form eines blaßgelben kristallinen Feststoffes, F. 82,5 bis 83,5°C, erhielt.

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

#### Beispiele 21 und 22

N-(1-Methyläthyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-benzylacetamid

Dabei handelte es sich um einen ledergelben kristallinen Feststoff, F. 83 bis 85°C.

N-Cyclohexyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropan-carboxamid

Dabei handelte es sich um einen gelben kristallinen



Feststoff, F. 76,5 bis 78,5°C.

### Beispiel 23

#### (a) 5-Chlor-3-methyl-1,2,4-thiadiazol

Eine Suspension von 47,0 g (0,50 Mol) Acetamidinhydrochlorid und 83,0 g (0,45 Mol) Trichlormethansulfonylchlorid in 500 ml Dichlormethan wurde in einen mit einem Rührer, einem Tropftrichter und einem Thermometer ausgestatteten Drei-Hals-Kolben eingeführt. Unter Kühlen in einem Acetonbad und unter Rühren wurde eine Lösung von 100 g (2,50 Mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser langsam zugegeben, wobei die Temperatur mittels einer kalten Platte bei einem Wert unterhalb -8°C gehalten wurde. Nachdem etwa die Hälfte der Lösung zugegeben worden war, trat bei weiterer Zugabe eine Farbänderung von Rot über Orange nach Gelb auf. Nach Beendigung der Zugabe (nach etwa 5 Stunden) wurde das ausgefallene NaCl abfiltriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde von dem Wasser abgetrennt, letzteres wurde dreimal mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> geschüttelt. Die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösungen wurden bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und man erhielt eine rote Flüssigkeit. Die Flüssigkeit wurde unter Vakuum destilliert und man erhielt 27 g (45 %) 5-Chlor-3-methyl-1,2,4-thiadiazol in Form einer farblosen Flüssigkeit, Kp. 25°C/3,5 mmHg.

#### (b) 5-Butylamino-3-methyl-1,2,4-thiadiazol

27 g (0,20 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1,2,4-thiadiazol wurden in 200 ml Äthanol gelöst und unter Kühlen in

einem Eisbad zu einer äthanolischen Lösung von 44 g (0,60 Mol) Butylamin zugegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und auf ein geringes Volumen eingeeengt. Nach der Zugabe von Äther fiel ein weißer Niederschlag von Butylaminhydrochlorid aus, der abfiltriert wurde. Das gelbe Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhielt, das unter Vakuum destilliert wurde; dabei erhielt man 29,9 g (87,2 %) 5-Butylamino-3-methyl-1,2,4-thiadiazol in Form einer blaßgelben Flüssigkeit, Kp. 101 bis 102°C/0,14 mmHg.

(c) N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methylcyclohexan-carboxamid

9,92 g (0,068 Mol) Cyclohexancarbonsäurechlorid wurden langsam zu einer Lösung von 7,0 g (0,054 Mol) 5-Methylamino-3-methyl-1,2,4-thiadiazol in trockenem Benzol, das 6,87 g (0,068 Mol) Triäthylamin enthielt, zugegeben und die Mischung wurde 1 1/2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit 2n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei man ein gelbes Öl erhielt, das beim Stehenlassen kristallisierte. Dieses wurde zweimal aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) umkristallisiert und man erhielt 8,23 g (63,8 %) grauweiße Kristalle von N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methylcyclohexan-carboxamid, F. 96°C.

Beispiele 24 bis 33

Unter Anwendung von Verfahren, die dem in Beispiel 23

beschriebenen ähnelten, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-butyl-2-methylpropanamid

Kp. 115 bis 117°C/0,1 mmHg

Analyse für  $C_{11}H_{19}N_3OS$ :

ber.:	C 54,74	H 7,93	N 17,41	O 6,63	S 13,28
gef.:	54,64	7,97	17,37	6,48	13,36 %

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-butylcyclopropan-carboxamid

F. 43°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-butylphenyl-carboxamid

F. 77°C

N-(3-Cyclobutyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-octylcyclo-octan-carboxamid

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methylphenyl-acetamid

F. 86°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-2-propenyl-acetamid

F. 61°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methyl-2-methylpropanamid

F. 54°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-n-butyl-n-hexanamid

Kp. 130 bis 135°C/0,15 mmHg, gereinigt durch Säulen-chromatographie.

Analyse für  $C_{14}H_{25}N_3OS$ :

ber.: C 59,33 H 8,89 N 14,83 O 5,65 S 11,31  
 gef.: 59,39 8,82 15,19 5,87 %.

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-2-propenyl-  
 phenyl-acetamid

F. 70°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-2-propenylcyclo-  
 propan-carboxamid

F. 76°C

#### Beispiel 34

##### 3-Phenyl-5-trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol

154,5 g (0,5 Mol) Trichloressigsäureanhydrid wurden zu einer gerührten Lösung von 34,0 g (0,25 Mol) Benzamidoxim in 160 g trockener Trichloressigsäure in einem Ölbad bei ungefähr 60°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten lang auf 120°C erhitzt und zum Kühlen in 400 ml Eis/Wasser gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und durch Waschen mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  und nach dem Abdampfen des Tetrachlorkohlenstoffs wurde das Produkt destilliert, Kp. 118°C/0,07 mmHg.

#### Beispiel 35

Auf entsprechende Weise wurde 3-Methyl-5-trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol hergestellt.

Beispiel 365-Butylamino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol

43 g (0,21 Mol) 3-Methyl-5-trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol wurden zu 46,75 g (0,63 Mol) n-Butylamin zugegeben und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde destilliert (Ölbad 110°C/0,5 mmHg). Nach der Umkristallisation aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) erhielt man 26 g der Titelverbindung in Form von weißen Plättchen, F. 62 bis 65°C.

Beispiel 37N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-n-butanamid

4,2 g (0,03 Mol) 5-Butylamino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol und 4,75 g (0,033 Mol) Buttersäureanhydrid wurden 3 Stunden lang in 30 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung des Toluols unter Vakuum wurde der Rückstand in 60 ml Methanol mit ein paar Tropfen Triäthylamin 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde unter Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, zweimal mit 2n HCl und zweimal mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (120 g Silicagel) gereinigt, mit Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) eluiert, wobei die Lösungspolarität auf 10 % Äther/-Petroläther erhöht wurde. Die Fraktionen wurden miteinander vereinigt und in einem Kugelrohr-Luftbad bei 119°C/3,3 mmHg destilliert.

Analyse für  $C_{11}H_{19}N_3O_2$ :

ber.: C 58,64 H 8,50 N 18,65 O 14,20  
 gef.: 58,78 8,30 18,40 14,18 %.

#### Beispiele 38 bis 44

Unter Anwendung des in Beispiel 37 beschriebenen Verfahrens wurden die nachfolgend angegebenen Oxadiazole hergestellt:

N-Äthyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Kp. 92°C/3,0 mmHg

Analyse für  $C_9H_{15}N_3O_2$ :

ber.: C 54,80 H 7,66 N 21,30 O 16,22  
 gef.: 54,68 7,46 21,14 16,33 %.

N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetamid

$\eta_{20} = 1,4748$  der Flüssigkeit.

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Kp. (Luftbad-Temperatur) 98°C/1,5 mmHg.

Analyse für  $C_{11}H_{19}N_3O_2$ :

ber.: C 58,65 H 8,50 N 18,66 O 14,20  
 gef.: 58,49 8,22 18,40 14,18 %.

N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanamid

Analyse für  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

ber.: C 61,63 H 9,15 N 16,58 O 12,63  
 gef.: 61,89 9,39 16,33 12,65 %.

N-Äthyl-N-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methyl-

propanamid

F. 48°C.

N-Butyl-N-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methyl-  
propanamid-----

Kp. 140°C/7 mmHg Luftbad-Temperatur.

Analyse für  $C_{16}H_{21}N_3O_2$ :

ber.: C 66,88 H 7,37 N 14,62 O 11,14

gef.: 67,07 7,38 14,38 11,06 %.

N-Äthyl-N-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-n-butanamid

F. 74°C.

Beispiel 45N-n-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetamid

4,6 g (0,025 Mol) 5-n-Hexylamino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol wurden in 25 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, danach zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml  $CHCl_3$  aufgenommen und zweimal mit 2n HCl und zweimal mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet, Kp. 113 bis 114°C/1,0 mmHg.

Analyse für  $C_{11}H_{19}N_3O_2$ :

ber.: C 58,64 H 8,50 N 18,65 O 14,20

gef.: 58,66 8,76 18,57 14,48 %.

Beispiel 46

Unter Anwendung des in Beispiel 45 beschriebenen Verfahrens wurde das nachfolgend angegebene Oxadiazol hergestellt:

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-2-propenylacet-  
amid

Kp. 82°C/1,5 mmHg Luftbad-Temperatur.

Analyse für  $C_8H_{11}N_3O_2$ :

ber.:	C 53,02	H 6,12	N 23,19	O 17,66
gef.:	52,78	5,90	23,03	17,69 %

Beispiel 47

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-(4-methylphenyl)-  
methylaminocyclopropan-carboxamid

3,45 g (0,033 Mol) Cyclopropan-carbonsäurechlorid wurden zu einer Lösung von 6,1 g (0,03 Mol) 5-(4-Methylphenyl)methylamino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol und 3,45 g (0,033 Mol) Triäthylamin in trockenem Benzol zuge-  
tropft, wobei die Temperatur unterhalb 10°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe ließ man die Temperatur Raumtemperatur erreichen und dann wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 2n HCl und zweimal mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (110 g Silicagel) gereinigt, wobei mit Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) eluiert wurde unter Erhöhung der Polarität auf 10 % Äther in Petroläther. Die Titelverbindung wurde aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) unkristallisiert, wobei man weiße Nadeln erhielt, F. 49,5 bis 50,5°C.

Beispiele 48 bis 59

Unter Anwendung des in Beispiel 47 beschriebenen



Verfahrens wurden die nachfolgend angegebenen weiteren Oxadiazole hergestellt:

N-Methyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzamid

F.  $-74^{\circ}\text{C}$ .

N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropan-carboxamid

$\eta_{\text{D}}^{26} = 1,4882$ .

N-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopentan-carboxamid

Kp.  $121^{\circ}\text{C}/1,4$  mmHg (Luftbad-Temperatur)

Analyse für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ :

ber.:	C 64,48	H 9,02	N 15,04	O 11,52
gef.:	64,76	8,86	14,82	11,52 %.

N-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclohexan-carboxamid

Kp.  $157^{\circ}\text{C}/1,5$  mmHg (Luftbad-Temperatur)

Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ :

ber.:	C 65,49	H 9,27	N 14,32	O 10,9
gef.:	65,58	9,05	14,19	10,95 %.

N-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzamid

Kp.  $126^{\circ}\text{C}/0,2$  mmHg (Luftbad-Temperatur)

Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ :

ber.:	C 66,87	H 7,36	N 14,62	O 11,13
gef.:	66,85	7,35	14,58	11,27 %.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-2-propenylcyclopropan-carboxamid

Kp.  $120^{\circ}\text{C}/10$  mmHg (Luftbad-Temperatur)

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-phenylmethyl-  
cyclohexan-carboxamid-----

F. 73°C.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-phenylmethyl-  
benzamid-----

F. 75°C.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-phenylmethyl-2-  
methylpropanamid-----

Kp. 127°C/3,00 mmHg.

N-(4-Methoxyphenyl)methyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadi-  
azol-5-yl)-cyclohexan-carboxamid-----

F. 70°C.

N-(4-Methoxyphenyl)methyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadi-  
azol-5-yl)-2-methylpropanamid-----

Kp. 118°C bei 0,2 mmHg (Luftbad-Temperatur)

N-(4-Methylphenyl)methyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-  
5-yl)cyclopropan-carboxamid-----

F. 50°C.

#### Beispiel 60

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-isopropylamino-2-  
methylpropanamid-----

7,9 g (0,05 Mol) Isobuttersäureanhydrid wurden zu Isopropylamino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol zugegeben und über Nacht auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 60 ml Methanol und einige Tropfen Triäthylamin zugegeben und es wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Methanols unter Vakuum

wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und zweimal mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, Kp.  $90^\circ\text{C}/1,3 \text{ mmHg}$ , Kugelrohr-Luftbadtemperatur.

#### Beispiel 61

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-propylcyclobutan-carboxamid

##### (a) 1-Acetyl-4-allylsemicarbazid

25 g (0,30 Mol) Allylisocyanat wurden langsam zu einer siedenden Lösung von 22,2 g (0,30 Mol) Acet-hydrazid in 300 ml trockenem Benzol zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang erhitzt, wobei sich zwei Schichten bildeten. Das Benzol wurde dann verdampft und der Rückstand wurde mit Äther verrieben (behandelt), wobei die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes erhalten wurde, F.  $71$  bis  $74^\circ\text{C}$ .

##### (b) 5-Methyl-2-n-propylamino-1,3,4-oxadiazol

35 g (0,22 Mol) 1-Acetyl-4-n-propylsemicarbazid, das nach dem oben im Abschnitt (a) angegebenen Verfahren hergestellt worden war, wurden 2 Stunden lang mit 150 ml  $\text{POCl}_3$  unter Rückfluß erhitzt, bis kein  $\text{HCl}$  mehr entwickelt wurde. Das überschüssige  $\text{POCl}_3$  wurde mittels einer Wasserstrahlpumpe entfernt und die Mischung wurde in 200 ml Eiswasser gegossen und mit 50%iger  $\text{NaOH}$  auf pH 7 neutralisiert. Mit 2 x 180 ml Dichlormethan wurde ein rotes Öl extrahiert, dieses wurde getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft, wobei man ein Öl erhielt, das in einem Vigreux-Kolben destilliert wurde, wobei man die Titelverbindung in Form einer rosafarbenen Flüssigkeit erhielt, die beim Stehenlassen zu einem Feststoff

kristallisierte, F. 46,5 bis 47,5°C.

(c) N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-propyl-  
cyclobutan-carboxamid-----

6 g (0,04 Mol) 5-Methyl-2-n-propylamino-1,3,4-oxadiazol, das wie in dem obigen Abschnitt (b) angegeben hergestellt worden war, wurden mit 5,5 g (0,05 Mol) Cyclobutancarbonsäurechlorid in 25 ml Benzol in Gegenwart von 4,72 g (0,05 Mol) Triäthylamin 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde mit verdünnter HCl, einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel wurde eingedampft und man erhielt eine rötlich-braune Flüssigkeit, die zweimal in einem Vigreux-Kolben destilliert wurde, wobei man die Titelverbindung in Form einer schwach rosafarbenen Flüssigkeit erhielt, Kp. 110 bis 111°C/0,27 mmHg.

Beispiele 62 bis 69

Unter Anwendung des in Beispiel 61 beschriebenen Verfahrens wurden die nachfolgend angegebenen weiteren Oxadiazole hergestellt:

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-propyl-2-  
methylpropanamid-----

Kp. 85 bis 87°C/0,4 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-propylcyclo-  
hexan-carboxamid-----

Kp. 120 bis 121°C/0,2 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-propylcyclo-

pentan-carboxamid

Kp. 110 bis 112°C/0,01 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-2-propenyl-2-methylpropanamid

Kp. 93°C/0,18 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-2-propenyl-2-cyclopentan-carboxamid

Kp. 114 bis 116°C/0,12 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-hexyl-n-hexanamid

Kp. 116°C/0,1 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-butyl-2-methylpropanamid

Kp. 82 bis 84°C/0,1 mmHg.

N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-butylacetamid

Kp. 82 bis 84°C/0,1 mmHg.

Beispiel 70

Unter Anwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 37 beschriebenen Verfahren ähnelte, wurde das nachfolgend angegebene 1,2,4-Oxadiazol hergestellt:

N-n-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Kp. 90°C/1,1 mmHg.

Analyse für  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

ber.:	C 61,63	H 9,15	N 16,58	O 12,63
gef.:	61,47	8,98	16,84	12,70 %

Beispiele 71 bis 73

Unter Anwendung des Verfahrens, wie es allgemein in Beispiel 47 beschrieben worden ist, wurden die nachfolgend angegebenen weiteren Oxadiazole hergestellt:

N-Methyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclohexan-  
carboxamid

Analyse für  $C_{11}H_{17}N_3O_2$ :

ber.: C 59,17 H 7,67 N 18,82 O 14,33  
gef.: 59,05 7,59 18,41 14,73 %.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-2-propenyl-  
heptanamid

Kp. 104°C/1,5 mmHg.

Analyse für  $C_{13}H_{21}N_3O_2$ :

ber.: C 62,12 H 8,42 N 16,71 O 12,73  
gef.: 62,16 8,20 16,54 12,63 %.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-n-butyl-2-äthyl-  
butanamid

Kp. 71°C/0,055 mmHg.

Analyse für  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

ber.: C 61,63 H 9,15 N 16,59 O 12,63  
gef.: 61,46 8,90 16,57 12,47 %.

Beispiel 74

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-phenylmethyl-n-  
hexanamid

Diese Verbindung, F. 72°C, wurde unter Anwendung des in Beispiel 23 angegebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiele 75 bis 77

Unter Anwendung von Verfahren, die dem in Beispiel 23 beschriebenen ähnelten, wurden die nachfolgend angegebenen weiteren 1,2,4-Thiadiazole hergestellt:

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-hexylacetamid

F. 38°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-hexylphenylacetamid

F. 57°C

N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-phenylmethylphenylacetamid

F. 134°C

Beispiele 78 bis 86

Unter Anwendung von Verfahren, die dem in Beispiel 47 beschriebenen ähnelten, wurden die nachfolgend angegebenen weiteren 1,2,4-Oxadiazole hergestellt:

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylcarboxamid

Analyse für  $C_{14}H_{12}N_3O_2$ :

ber.: C 64,84 H 6,61 N 16,21 O 12,34

gef.: 65,09 6,35 15,99 12,07 %.

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-chlorphenyl-carboxamid

Analyse für  $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$ :

ber.: C 57,24 H 5,49 Cl 12,07 N 14,30 O 10,89

gef.: 57,45 5,63 12,07 14,14 11,17 %.

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methoxy-phenyl-carboxamid

Kp. 105°C/0,015 mmHg

Analyse für  $C_{15}H_{19}N_3O_3$ :

ber.: C 62,27 H 6,62 N 14,52 O 16,59

gef.: 61,99 6,47 14,42 16,74 %.

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclohexan-carboxamid

Kp. 70°C/0,01 mmHg

Analyse für  $C_{14}H_{23}N_3O_2$ :

ber.: C 63,37 H 8,74 N 15,84

gef.: 63,54 8,55 15,60 %.

N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclobutan-carboxamid

Kp. 67°C/0,02 mmHg

Analyse für  $C_{12}H_{19}N_3O_2$ :

ber.: C 60,74 H 8,07 N 17,71 O 13,49

gef.: 60,44 7,88 17,54 13,21 %.

N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-propyl-2-methyl-propanamid

Kp. 62°C/0,15 mmHg

Analyse für  $C_{10}H_{17}N_3O_2$ :

ber.: C 56,85 H 8,11 N 19,89

gef.: 56,93 8,14 19,64 %.

N-Butyl-N-(3-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropan-carboxamid

Analyse für  $C_{14}H_{23}N_3O_2$ :

ber.: C 63,37 H 8,74 N 15,84 O 12,06

gef.: 63,19 8,51 15,58 11,82 %.



N-Butyl-N-(3-äthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropan-  
carboxamid

Kp. 65°C/0,01 mmHg

Analyse für  $C_{12}H_{19}N_3O_2$ :

ber.:	C 60,74	H 8,07	N 17,71	O 13,49
gef.:	60,50	7,78	17,43	13,19 %.

N-Butyl-N-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclo-  
propan-carboxamid

Analyse für  $C_{16}H_{25}N_3O_2$ :

ber.:	C 65,95	H 8,65	N 14,42	O 10,98
gef.:	66,15	8,83	14,51	10,86 %.

Beispiele 87 bis 89

Unter Anwendung von Verfahren, die dem in Beispiel 60 beschriebenen Verfahren ähnelten, wurden die nachfolgend angegebenen weiteren Oxadiazole hergestellt:

N-Butyl-N-(3-äthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methyl-  
propanamid

Kp. 65°C/0,02 mmHg

Analyse für  $C_{12}H_{21}N_3O_2$ :

ber.:	C 60,22	H 8,85	N 17,56	O 13,37
gef.:	59,96	8,68	17,36	13,22 %.

N-Butyl-N-(3-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methyl-  
propanamid

Kp. 64°C/0,05 mmHg

Analyse für  $C_{14}H_{25}N_3O_2$ :

ber.:	C 62,89	H 9,42	N 15,72	O 11,97
gef.:	62,65	9,20	15,46	11,72 %.

N-Butyl-N-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Kp. 92°C/0,02 mmHg

Analyse für  $C_{16}H_{27}N_3O_2$ :

ber.: C 65,49 H 9,28 N 14,32 O 10,91  
 gef.: 65,26 9,09 14,07 11,05 %.

Die nachfolgend angegebenen Beispiele 90 bis 97 erläutern pharmazeutische Zubereitungen (Mittel), die als Wirkstoff die aktive Verbindung N-n-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopentan-carboxamid enthalten.

Beispiel 90

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten wurden weiche Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
aktive Verbindung (Wirkstoff)	30
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02
fraktioniertes Kokosnußöl B.P.C.	<u>70</u>
	100,02

Die vorstehend angegebenen Komponenten wurden miteinander gemischt und in weiche Gelatinekapseln gefüllt, deren hauptsächliche Schalenkomponenten Gelatine und Glycerin waren.

Beispiel 91

Das Verfahren des Beispiels 90 wurde wiederholt, wobei

diesmal anstelle des butylierten Hydroxyanisols als Antioxydationsmittel eine identische Menge Propylgallat verwendet wurde.

### Beispiel 92

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten wurden harte Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
aktive Verbindung (Wirkstoff)	23
Siliciumdioxid (abgeraucht)	23
Lactose	48
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02

Das butylierte Hydroxyanisol wurde in der aktiven Verbindung (dem Wirkstoff) gelöst und die dabei erhaltene Lösung wurde an dem Siliciumdioxid (abgeraucht) adsorbiert. Dann wurde die Lactose zugegeben und das Ganze wurde gemischt. Schließlich wurde die Mischung in harte Gelatinekapseln gefüllt.

### Beispiel 93

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten wurde eine Salbe hergestellt:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	1,5 Gew.%
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02 Gew.%
weißes weiches Paraffin	ad 100 %

Das Hydroxyanisol wurde in dem geschmolzenen Paraffin gelöst und die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde dann zugegeben und die Mischung wurde abkühlen gelassen.

#### Beispiel 94

Eine topische Creme, die 1,0 % der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielt, wurde wie folgt hergestellt:

	<u>Menge in g</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	1,0
Cetomacrogol 1000	3,0
Cetostearylalkohol	11,5
flüssiges Paraffin	9,0
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02
destilliertes Wasser	ad 100,0

Die aktive Verbindung wurde mit dem Hydroxyanisol gemischt und in dem flüssigen Paraffin suspendiert. Der Cetostearylalkohol wurde zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren auf 70°C erhitzt. Das Cetomacrogol 1000 wurde in 60 g Wasser, das auf 70°C erhitzt worden war, gelöst. Der Cetostearylalkohol und die Mischung aus dem flüssigen Paraffin und der aktiven Verbindung wurden dann unter Rühren in die wässrige Cetomacrogol 1000-Lösung gegossen und das Rühren wurde fortgesetzt, bis die Creme kalt war. Die Creme wurde dann mit Wasser auf das gewünschte Gewicht gebracht und durch eine Kolloidmühle aus rostfreiem Stahl passiert, deren Spalt auf eine Breite von 0,381 mm (15 mils) eingestellt war.

Beispiel 95

Wie nachfolgend angegeben, wurden Suppositorien hergestellt, die 25 mg und 50 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielten:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	2,5 g
Henkelbase	97,5 g

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit der Henkelbase, die vorher unter Anwendung einer möglichst geringen Wärmemenge geschmolzen worden war, gemischt. Die Mischung wurde dann in Suppositorienformen mit einer nominellen Kapazität von 1 g oder 2 g, je nach Wunsch, gegossen, wobei Suppositorien erhalten wurden, die jeweils 25 mg oder 50 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielten.

Beispiel 96

Es wurde ein Aerosol hergestellt, das die nachfolgend angegebenen Komponenten enthielt:

	<u>Menge pro ml</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	10,00 mg
Propylenglykol	10,00 mg
Dichlortetrafluoräthan (Propellant 114)	550,00 mg
Dichlordifluormethan (Propellant 12)	830,00 mg

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit dem Propylenglykol gemischt und die Mischung wurde zu dem Propellant 114 zugegeben, die Mischung wurde auf -15

bis  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlt und in eine Füllereinrichtung überführt. Zu dem gleichen Zeitpunkt wurde eine Mischung aus dem Propellant 114 und dem Propellant 12, die vorher auf  $-15$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt worden waren, in eine zweite Füllereinrichtung gegeben. Eine dosierte Menge des Treibmittels aus der zweiten Füllereinrichtung wurde in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingeführt, danach wurde die erforderliche Materialmenge aus der ersten Füllereinrichtung eingeführt. Dann wurden die Ventileinheiten eingesetzt und der Behälter wurde verschlossen. Diese Ventileinheiten waren mit einer Dosiereinrichtung versehen, so daß etwa 0,15 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) bei einer einzigen Betätigung des Ventils freigesetzt (abgegeben) wurden.

#### Beispiel 97

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten wurden Tabletten hergestellt:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	10,00 mg
mikrokristalline Cellulose	250,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	25,00 mg
Magnesiumstearat	3,00 mg
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,002 mg

Das Hydroxyanisol wurde in der aktiven Verbindung (dem Wirkstoff) gelöst und die dabei erhaltene Lösung wurde an der mikrokristallinen Cellulose adsorbiert. Diese wurde mit der Natriumcarboxymethylstärke gemischt und dann wurde das Magnesiumstearat eingemischt. Schließlich wurde die Mischung zu Tabletten

verpreßt.

In den vorstehend beschriebenen Beispielen 90 bis 97 kann die erfindungsgemäß verwendete flüssige aktive Verbindung (der Wirkstoff) vollständig oder teilweise durch eine oder mehrere andere flüssige aktive Verbindungen (Wirkstoffe) der weiter oben angegebenen Formel (I) oder (XIII) ersetzt werden. Wenn die aktive Verbindung (der Wirkstoff) ein Feststoff ist, muß natürlich eine geeignete Modifizierung durchgeführt werden.

Patentansprüche:

609852/1077

Anmelder: Lilly Industries Limited  
Henrietta House, Henrietta Place 2625285  
London W.1 / England

47.

# P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung einer Heteroarylver-  
bindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar einen 5-gliedrigen Heteroarylkern bzw. -ring, der als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei der Heteroarylkern bzw. -ring gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituiert ist und wobei die Acylaminogruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylringes gebunden ist,

R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>2-6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl und

R<sup>2</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl

oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,



- 2 -  
- 48.

mit der Maßgabe, daß dann,

- a) wenn Ar 1,3,4-Thiadiazolyl bedeutet,  $R^1$   $C_{1-3}$ -Alkyl und  $R^2$   $C_{1-7}$ -Alkyl,  $C_{1-7}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-3}$ -Alkenyl oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl darstellen, die 1,3,4-Thiadiazolylgruppe nicht unsubstituiert oder durch  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
- b) wenn Ar durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^2$  Trichlormethyl bedeuten,  $R^1$  nicht  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl sein kann,
- c) wenn Ar durch Methyl substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^1$  p-Bromphenyl bedeuten,  $R^2$  nicht Methyl sein kann und
- d) wenn Ar durch Phenyl substituiertes 1,2,4-Oxadiazolyl bedeutet,  $R^1$  nicht Methyl oder Benzyl sein kann, wenn  $R^2$  Methyl darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Alkylderivat der allgemeinen Formel acyliert



worin Ar und  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- b) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



worin Ar 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl oder 1,3,4-Oxadiazolyl bedeutet und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 3 -

.49.

worin Y eine austretende (abspaltbare) Gruppe bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Salz der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente bedeutet und  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert



worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und Z  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{COQ}'$  oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 5, Q eine austretende (abspaltbare) Gruppe und Q' eine Gruppe, welche die benachbarte Carbonylgruppe für den nukleophilen Angriff aktiviert, oder  $-\text{OR}^8$  bedeuten, worin  $R^8$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl darstellt, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  und  $R^2$  einen Lactamring mit 5 bis 7 Atomen bilden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin der Heteroarylkern bzw. -ring Ar gegebenenfalls substituiert ist durch einen Vertreter aus der Gruppe  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl und Phenyl,  $R^1$   $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Benzyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, und  $R^2$   $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy substituiert ist, bedeuten.

- 4 -

- 50 -

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Heteroarylkern bzw. -ring Ar durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, R<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl oder Benzyl und R<sup>2</sup> C<sub>3-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Heteroarylkern bzw. -ring ein solcher des 1,2,4-Oxadiazolylsystems ist.

5. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin Ar einen gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituierten 1,2,4-Thiadiazolyl-, 1,2,4-Oxadiazolyl- oder 1,3,4-Oxadiazolylkern bzw. -ring bedeutet und R<sup>2</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß dann, (a) wenn Ar unsubstituiertes oder durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiertes 1,2,4-Thiadiazolyl bedeutet, R<sup>2</sup> nicht C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl darstellen kann, und (b) wenn Ar durch Phenyl substituiertes 1,2,4-Oxadiazolyl bedeutet, R<sup>2</sup> nicht C<sub>1-8</sub>-Alkyl sein kann.

- 8 -  
 . 51 .

6. Heteroarylverbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

Ar einen 5-gliedrigen Heteroarylkernel bzw. -ring, der als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei der Heteroarylkernel bzw. -ring gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituiert ist und wobei die Acylamino-gruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylringes gebunden ist,

R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>2-6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl und

R<sup>2</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl,

oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,  
 mit der Maßgabe, daß dann,

-  $\beta$  -

- 52 -

- a) wenn Ar 1,3,4-Thiadiazolyl bedeutet,  $R^1$   $C_{1-3}$ -Alkyl und  $R^2$   $C_{1-7}$ -Alkyl,  $C_{1-7}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-3}$ -Alkenyl oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl darstellen, die 1,3,4-Thiadiazolylgruppe nicht unsubstituiert oder durch  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
- b) wenn Ar durch eine  $C_{1,2,4}$ -Alkylgruppe substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^2$  Trichlormethyl bedeuten,  $R^1$  nicht  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl darstellen kann,
- c) wenn Ar durch Methyl substituiertes 1,3,4-Thiadiazolyl und  $R^1$  p-Bromphenyl bedeuten,  $R^2$  nicht Methyl sein kann, und
- d) wenn Ar durch Phenyl substituiertes 1,2,4-Oxadiazolyl bedeutet,  $R^1$  nicht Methyl oder Benzyl sein kann, wenn  $R^2$  Methyl darstellt.

7. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I der Heteroarylkern bzw. -ring Ar gegebenenfalls substituiert ist durch einen Vertreter aus der Gruppe  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl und Phenyl,  $R^1$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Benzyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy, und  $R^2$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituiert ist, bedeuten.

8. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I der Heteroarylkern bzw. -ring Ar durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert ist,  $R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl oder Benzyl und  $R^2$   $C_{3-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Heteroarylkern bzw. -ring Ar um einen solchen des 1,2,4-Oxadiazol-systems handelt.

609852/1077

- 7 -  
- 53 -

10. N-Hexyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methylpropanamid.
11. N-Butyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-cyclopentan-carboxamid.
12. N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methylphenylacetamid.
13. N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-methyl-2-methylpropanamid.
14. N-(3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-N-2-propenylcyclopropan-carboxamid.
15. N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-n-butanamid.
16. N-Äthyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
17. N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
18. N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-hexanamid.
19. N-Äthyl-N-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
20. N-n-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropan-carboxamid.
21. N-Hexyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopentan-carboxamid.

- 8 -

- 54 -

22. N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-2-propenylcyclopropan-carboxamid.
23. N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-phenylmethyl-2-methylpropanamid.
24. N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-2-propenyl-2-cyclopentancarboxamid.
25. N-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-n-butyl-2-methylpropanamid.
26. N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-phenyl-carboxamid.
27. N-Butyl-N-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclohexan-carboxamid.
28. N-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-propyl-2-methylpropanamid.
29. N-Butyl-N-(3-äthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropan-carboxamid.
30. N-Butyl-N-(3-äthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
31. N-Butyl-N-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylpropanamid.

32. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Heteroarylverbindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar einen 5-gliedrigen Heteroarylkern bzw. -ring, der als einzige Heteroatome zwei Stickstoffatome und ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei der Heteroarylkern bzw. -ring gegebenenfalls durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Halogen substituiert ist und die Acylaminogruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylkerns bzw. -ringes gebunden ist,

R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>2-6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl und

R<sup>2</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl

oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

gegebenenfalls in Kombination mit einem dafür geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoff enthält.



33. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß es als Verbindung der Formel XIII mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 31 enthält.

34. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Tablette, einer Kapsel, einer Salbe, einer Creme, einer Suspension, eines Suppositoriums, einer Injektionslösung, eines Aerosols oder einer Ampulle vorliegt.

- . -

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**